

Berbagai Manfaat Vitamin D

Paramita,¹ Melva Louisa²

¹Magister Ilmu Biomedik, ²Departemen Farmakologi dan Terapi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Prevalensi defisiensi vitamin D baik pada anak maupun dewasa di seluruh dunia masih tinggi. Di lain pihak, penelitian membuktikan bahwa reseptor vitamin D terdapat pada berbagai jenis sel, menunjukkan peranan vitamin D tidak hanya terbatas pada kesehatan tulang ataupun metabolisme kalsium. *Institute of Medicine* (IOM) dan *Endocrine Society Practice Guidelines* membuat panduan suplementasi vitamin D untuk memelihara kesehatan tulang, mencegah, dan mengobati defisiensi vitamin D.

Kata kunci: Defisiensi, suplementasi, vitamin D.

ABSTRACT

The prevalence of vitamin D deficiency both in children and adults around the world are still high. Various studies have shown that vitamin D receptors present in various cell types, suggesting that the role of vitamin D is no longer confined to bone health or calcium metabolism. *Institute of Medicine* (IOM) and the *Endocrine Society Practice Guidelines* provide guidelines for maintaining bone health, prevention, and treatment vitamin D deficiency. **Paramita, Melva Louisa. Various Benefits of Vitamin D.**

Keywords: Deficiency, supplementation, vitamin D

PENDAHULUAN

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan dengan penyakit kronik, seperti diabetes, obesitas, penyakit autoimun, kardiovaskular, dan kanker. Bahkan status vitamin D yang buruk juga berdampak pada kehamilan.¹⁻⁴ Hal ini karena selain memiliki efek terhadap tulang, vitamin D juga memiliki peranan pada jaringan atau organ lain (efek non-klasik vitamin D).³

Diperkirakan sekitar 20-100% wanita dan pria lansia di US, Kanada, dan Eropa menderita defisiensi vitamin D dan sekitar 1 milyar orang di seluruh dunia mengalami defisiensi atau insufisiensi vitamin D.^{2,5} Wanita hamil dan menyusui yang mengonsumsi vitamin prenatal dan suplemen kalsium dengan vitamin D tetap memiliki risiko tinggi defisiensi vitamin D.^{2,5} Di Indonesia belum banyak laporan tentang status vitamin D pada anak ataupun kelompok lainnya. Penelitian Ernawati, dkk.⁶ menunjukkan bahwa status vitamin D anak umur 2,0-12,9 tahun terutama adalah insufisiensi dan inadkuat. Sedikitnya makanan yang secara alami mengandung atau difortifikasi vitamin D membuat sinar matahari menjadi sumber utama vitamin D pada anak

dan dewasa. Selain sinar matahari, terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kadar vitamin D darah.⁵

Definisi status vitamin D masih menjadi perdebatan di kalangan klinisi ataupun peneliti, sehingga diperlukan suatu konsensus yang dapat menentukan "cut-off" kadar serum 25(OH)D guna menghindari masalah terapi.⁷

Artikel ini mengulas efek skeletal dan non-skeletal vitamin D serta berbagai rekomendasi suplementasi vitamin D baik untuk pencegahan maupun pengobatan.

SEJARAH

Awalnya vitamin D diklasifikasikan sebagai nutrisi, saat minyak hati ikan *cod* (yang merupakan sumber vitamin D) ditemukan memiliki efek antirakhitis pada bayi. Namun, sejak ditemukan reseptor vitamin D pada tahun 1969, istilah "vitamin" sudah tidak cocok lagi dan lebih dianggap sebagai molekul yang berperan dalam kompleks sistem endokrin.⁸

Berdasarkan struktur dan kerjanya, vitamin D mirip hormon steroid klasik. Alasan

memasukkan vitamin D bentuk aktif (kalsitriol) dalam golongan hormon karena dapat disintesis oleh tubuh, memiliki reseptor spesifik bekerja untuk organ dan jaringan yang berbeda dari organ yang memproduksinya, serta memiliki respons biologis spesifik setelah berinteraksi dengan reseptornya.⁹

SUMBER DAN SINTESIS

Vitamin D unik sebab dapat dibuat di kulit dengan bantuan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam 2 bentuk, yaitu vitamin D2 dan vitamin D3. Vitamin D2 (ergosterol) berasal dari viosterol, yang kemudian oleh sinar UV diubah menjadi ergosterol. Ergosterol adalah komponen membran sel jamur, sehingga D2 secara alami dapat ditemukan pada jamur yang terpapar sinar matahari. Vitamin D3 (*cholecalciferol*) disintesis di dalam kulit dan banyak terdapat di ikan kaya minyak seperti salmon, makarel, dan hering.⁹⁻¹¹

Sedikit sekali makanan yang secara alami mengandung vitamin D2 atau D3. Di USA dan Kanada, susu difortifikasi dengan vitamin D, juga beberapa produk roti, jus jeruk, sereal, yogurt, dan keju. Sedangkan di Eropa, sebagian besar negara tidak memfortifikasi



susu dengan vitamin D karena dilarang setelah pada tahun 1950-an terjadi kejadian luar biasa intoksikasi vitamin D pada anak kecil.⁵

Vitamin D yang dihasilkan kulit akan berada di dalam darah 2 kali lebih lama dibandingkan vitamin D yang berasal dari makanan.⁵ Paparan sinar matahari selama 5-30 menit antara pukul 10.00-15.00 sedikitnya 2 kali/minggu pada kulit wajah, lengan, punggung, atau tungkai (tanpa mengenakan tabir surya) cukup adekuat untuk sintesis vitamin D.¹² Berbagai faktor dapat menurunkan produksi vitamin D dari kulit seperti peningkatan pigmentasi kulit, penuaan, aplikasi topikal tabir surya. Perubahan sudut datang sinar matahari disebabkan oleh perubahan garis lintang, musim, waktu dapat secara signifikan mempengaruhi produksi vitamin D3 di kulit.⁵ Produksi D3 di kulit tidak melibatkan proses enzimatik. Proses ini dimulai dari rusaknya cincin B pro-vitamin D3 (7-dehydrocholesterol atau 7-DHC) oleh sinar UV (spektrum 280-320 UVB) membentuk pre-D3 yang kemudian mengalami isomerisasi menjadi D3 melalui suatu proses yang bersifat termosensitif. Paparan jangka panjang UVB menyebabkan inaktivasi lokal previtamin D3 dan vitamin D3, sehingga tidak ada kejadian kasus intoksikasi disebabkan paparan sinar matahari.^{9,10}

Melanin dapat menghalangi UVB mencapai 7-DHC, sehingga dapat menurunkan sintesis D3, begitu pula pakaian dan tabir surya. Pada lansia (>65 tahun) kadar 7-DHC di kulit menurun 70% dibandingkan dewasa muda. Hal ini menyebabkan orang berpigmen gelap dan lansia membutuhkan paparan sinar matahari lebih lama untuk sintesis D3.^{9,10} Tabir surya dengan *sun protecting factor* (SPF) 30 dapat menurunkan sintesis vitamin D kulit sampai >95%.¹³

METABOLISME

D2 dan D3 dari diet digabung dalam kilomikron, dan ditransport oleh sistem limfatik ke sirkulasi vena. Vitamin D di dalam sirkulasi diikat oleh *vitamin D binding protein* (DBP) yang kemudian ditransport ke hati. Di hati, vitamin D mengalami hidroksilasi oleh enzim *25-hidroksilase* menjadi *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)D). 25(OH)D adalah bentuk utama vitamin D di sirkulasi, biologis tidak aktif, dan merupakan indikator status vitamin D. Setelah itu, vitamin D akan mengalami hidroksilasi lagi di dalam ginjal oleh *1α-hydroxylase*

menjadi bentuk aktif *1,25-dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D atau kalsitriol).^{2,5,10}

Serum fosfat, kalsium, *fibroblast growth factor* (FGF-23), dan faktor lain dapat meningkatkan atau menurunkan produksi kalsitriol. Kalsitriol juga dapat mengatur sintesisnya sendiri dan menurunkan sintesis serta sekresi hormon paratiroid (PTH). Kalsitriol juga dapat meningkatkan ekspresi 24-OHase, enzim yang berperan pada katabolisme kalsitriol menjadi asam kalsitriolik yang larut air untuk kemudian diekskresi ke dalam empedu.²

PERAN VITAMIN D Homeostasis Mineral

Kalsitriol berinteraksi dengan reseptor vitamin D di usus halus, ginjal, dan jaringan lain. Di usus halus, kalsitriol meningkatkan penyerapan kalsium melalui stimulasi ekspresi *epithelial calcium channel* (ECaC) dan calbindin 9K (*calcium binding protein*, CaBP). Tanpa vitamin D, hanya 10-15% kalsium dari diet dan sekitar 60% fosfat yang diserap. Kadar vitamin D yang cukup akan meningkatkan penyerapan kalsium menjadi 30-40% dan fosfat sampai 80%.^{2,5}

Vitamin D juga diperlukan untuk maturasi osteoklas. Osteoblas mengekspresikan *receptor activator of nuclear factor κB ligand* (RANKL), atau osteoprotegerin (OPG) yang akan berikatan dengan RANK. Ikatan RANK dengan RANKL akan menyebabkan diferensiasi dan maturasi osteoklas. Kalsitriol, PTH, dan prostaglandin menstimulasi ekspresi RANKL, sedangkan kalsitriol menghambat produksi OPG, yang dapat meningkatkan osteoklastogenesis dan aktivitas osteoklas. Osteoklas matur akan melepaskan kalsium dan fosfat tulang untuk menjaga keseimbangan

kadar kalsium dan fosfat di darah. Kadar kalsium dan fosfat yang adekuat berperan untuk mineralisasi tulang. Di dalam ginjal, kalsitriol menstimulasi reabsorpsi kalsium, meningkatkan ekskresi fosfat di urin; kalsitriol menjaga keseimbangannya melalui supresi *1α-hydroxylase* dan stimulasi 24-hidroksilase, ataupun kemampuannya menginduksi ekspresi megalin di dalam tubulus proksimal.^{2,5}

Kerja Non-klasik

Banyak yang masih harus dijelaskan berkenaan dengan kerja non-klasik vitamin D. Studi distribusi VDR pada jaringan dapat membantu mengidentifikasi kerja endokrin vitamin D. VDR terdapat pada limfosit B dan T, folikel rambut, jaringan lemak, sel beta pankreas, sumsum tulang, dan sel kanker. Selain itu, vitamin ini juga berperan pada diferensiasi sel, replikasi, dan apoptosis, sehingga vitamin D dikaitkan dengan aktivitas non-kalsemik seperti sistem imun, sekresi insulin oleh sel beta pankreas, fungsi jantung, dan regulasi tekanan darah, serta perkembangan otak dan janin.⁹

Status Vitamin D

25(OH)D adalah bentuk vitamin D utama di sirkulasi darah, masa hidup sekitar 2-3 minggu. Masa hidup 1,25(OH)D di sirkulasi sekitar 4 jam, konsentrasinya 1000 kali lebih rendah dibandingkan 25(OH)D dan diregulasi oleh PTH serum, kalsium dan fosfat, menyebabkan 25(OH)D indikator terbaik status vitamin D. Nilai kadar 25(OH)D darah yang dianggap defisiensi sampai saat ini masih kontroversi.^{5,7}

DEFISIENSI

Penyebab

Banyak faktor yang mempengaruhi sintesis vitamin D di kulit. Orang berkulit hitam membutuhkan waktu minimal 3-5 kali lebih

Tabel 1. Status vitamin D berdasarkan kadar 25(OH)D⁷

VITAMIN D STATUS	LEVELS
US IOM classification [17]	
Severe deficiency	<5 ng/mL
Deficiency	<15 ng/mL
Sufficiency	<20 ng/mL
Risk of toxicity	>50 ng/mL
US Endocrine Society classification [8]	
Deficiency	<20 ng/mL (50 nmol/L)
Insufficiency	21-29 ng/mL (52.5-72.5) nmol/liter
Sufficiency	>30 ng/mL
Toxicity	>150 ng/mL
1 mcg = 40 IU; 0.025 mcg is 1 IU	



lama untuk menghasilkan jumlah vitamin D yang sama dengan orang kulit putih. Selain itu, faktor lain yang menyebabkan defisiensi vitamin D adalah sindrom malabsorpsi lemak, sindrom nefrotik, konsumsi obat-obatan yang mengganggu metabolisme vitamin D seperti antikonvulsan, AIDS/HIV, glukokortikoid.^{5,14,15}

Konsekuensi Kesehatan Tulang

Kadar vitamin D yang cukup, penting untuk perkembangan normal tulang baik saat di dalam kandungan maupun masa kanak-kanak, serta untuk menjaga kesehatan tulang pada dewasa. Kadar vitamin D yang cukup menyebabkan produk kalsium-fosfat adekuat, sehingga memungkinkan mineralisasi tulang yang efektif. Insufisiensi vitamin D maternal selama kehamilan dikaitkan dengan penurunan mineral tulang pada bayi yang menetap selama 9 tahun setelah lahir. Defisiensi vitamin D dengan kadar 25(OH)D <15 ng/mL menyebabkan disorganisasi kondrosit, hipertrofi, dan defek pada mineralisasi tulang, menimbulkan riketsia pada anak dan osteomalasia pada dewasa.²

Osteoporosis dan Fraktur

Penurunan 25(OH)D mengarah ke hiperparatiroid sekunder berkaitan dengan osteoklastogenesis dan peningkatan resorpsi tulang dibandingkan pembentukan tulang, memicu terjadinya osteopenia dan osteoporosis pada dewasa.²

Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien dengan 25(OH)D >30 ng/mL memiliki risiko patah tulang lebih kecil. Studi tersebut juga mengevaluasi efek suplementasi vitamin D dengan risiko patah tulang, ada yang menunjukkan penurunan signifikan risiko fraktur sementara yang lain tidak.¹⁶

Kesehatan Otot dan Jatuh

Keberadaan reseptor vitamin D (*Vitamin D receptor/VDR*) pada sel otot masih kontroversial. Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan nyeri otot difus, kelemahan otot terutama kelompok otot proksimal dan penurunan kecepatan kerja.¹⁷ Efek suplementasi vitamin D menunjukkan bahwa suplementasi 800 IU/hari menurunkan risiko jatuh sampai 72% dibandingkan plasebo selama 5 bulan.²

Kanker

Studi ekologi vitamin D dan kanker menunjukkan adanya hubungan terbalik antara iradiasi UVB terhadap 15 tipe kanker: kandung kencing, payudara, mulut rahim, usus besar, endometrium, esofagus, lambung, paru, ovarium, pankreas, rektum, ginjal, vulva, limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin.³ Manson, dkk.¹⁸ menyatakan bahwa studi asosiasi berkenaan penyebab antara status vitamin D dan risiko kanker yang menurun memiliki keterbatasan karena adanya faktor perancu misalnya obesitas dan kurangnya aktivitas.

Studi lain menunjukkan suplementasi kalsium (1400-1500 mg/hari) dan vitamin D3 (1100 IU/hari) menurunkan risiko relatif kanker sampai 60% (p<0,01).¹⁵ 1,25(OH)2D menunjukkan efek antiproliferasi sel kanker melalui sintesis *inhibitor cyclin-dependent kinase* (CDK) dan beberapa faktor pertumbuhan dan jalur signaling seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), TGF- β , Wnt/ β -catenin, MAPK5, dan NF- κ B.²

Efek anti-karsinogenik 1,25(OH)2D juga diduga terjadi melalui mekanisme pro-apoptosis seperti menurunkan regulasi gen anti-apoptosis Bcl-2 dan meningkatkan regulasi ekspresi onkogen c-myc, menekan invasi tumor dan metastasis, serta meregulasi signaling reseptor androgen dan estrogen serta menurunkan enzim aromatase.²

Vitamin D dan Risiko Kardiovaskular

Studi asosiasi vitamin D dengan risiko penyakit kardiovaskular banyak dilakukan,²⁰ namun hubungan kausalitas belum terbukti. Reseptor vitamin D ada di dalam endotelium, otot polos pembuluh darah, dan sel otot jantung, sehingga berpotensi sebagai pelindung terhadap arterosklerosis melalui hambatan ambilan kolesterol oleh makrofag (pembentukan sel busa), menurunkan proliferasi sel otot polos vaskular, menurunkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan hambatan pelepasan sitokin dari limfosit.²⁰

Studi meta-analisis hubungan antara status vitamin D atau suplementasi vitamin D dan insidens DM tipe 2 menunjukkan bahwa individu dengan kadar 25(OH)D >25 ng/mL memiliki risiko menderita DM tipe 2 43% lebih rendah dibandingkan individu dengan 25(OH)D <14 ng/mL. Individu yang mendapat suplemen vitamin D >500 IU/hari

mampu menurunkan risiko DM tipe 2 sampai 13% dibandingkan dengan individu yang mendapat suplemen vitamin D <200 IU/hari.²¹

Efek antidiabetik vitamin D disebabkan karena sel beta pankreas mengekspresikan VDR.²² Adanya kalsitriol akan menstimulasi sekresi insulin. Perbaikan status vitamin D juga menyebabkan perbaikan sensitivitas insulin, seperti upregulasi reseptor insulin dan memodulasi inflamasi yang berperan dalam DM tipe 2.²

Peran Vitamin D pada Penyakit Autoimun

Studi hubungan kadar serum 25(OH)D dengan kecepatan kambuh pada pasien *multiple sclerosis* (MS) sebelum dan setelah suplementasi vitamin D 3000 IU/hari, menemukan suatu hubungan terbalik antara insidens kekambuhan dan kadar 25(OH)D (p<0.0001).²³ Suatu studi *birth-cohort* pada >10.000 anak menunjukkan bahwa suplementasi reguler vitamin D 2000 IU/hari pada tahun pertama kehidupan dikaitkan dengan 88% penurunan risiko DM tipe 1 dibandingkan anak yang tidak diberi suplementasi.²⁴ Namun, studi lain tidak menunjukkan hubungan signifikan antara konsumsi minyak ikan kod atau suplementasi vitamin D pada tahun pertama kehidupan dan risiko DM tipe 1.^{25,26}

Berdasarkan adanya hubungan asosiasi ini, vitamin D diduga memiliki peranan dalam patofisiologi penyakit autoimun. Studi menunjukkan bahwa vitamin D dapat meregulasi produksi kemokin, melawan inflamasi akibat autoimun, dan menginduksi diferensiasi sel imun yang berperan dalam *self-tolerance*.²⁷ Mekanisme lain seperti peningkatan sistem imun *innate* dan hambatan sistem imun adaptif dengan meregulasi interaksi antara sel limfosit dan *antigen presenting cells* (APC), melalui peningkatan jumlah limfosit Th2 dan induksi proliferasi sel dendritik yang memiliki sifat toleransi.²⁷ Melalui cara tersebut vitamin D menunjukkan efek anti-inflamasi dan imunoregulatorinya.²⁷

Vitamin D dan Penyakit Infeksi

Monosit dan makrofag dapat mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dari agen infeksi seperti tuberkulosis melalui *toll-like receptor* (TLRs).² Hal ini akan menginduksi VDR dan CYP27B1, yang



kemudian akan meningkatkan produksi lokal 1,25(OH)₂D (tergantung konsentrasi serum 25(OH)D). 1,25(OH)₂D kemudian akan meningkatkan sistem imun *innate* melalui produksi *cathelicidin*, suatu peptida antimikroba, *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species*, dan melalui induksi autofagi. Melalui mekanisme ini, vitamin D berperan dalam penyakit infeksi.²

Vitamin D meningkatkan imunitas *innate* melawan berbagai infeksi terutama tuberkulosis, influenza, dan penyakit saluran napas atas karena virus.² Studi kasus-kontrol hubungan status vitamin D dengan TBC menunjukkan bahwa kadar rata-rata pasien tuberkulosis paru dan ekstraparu (10,7 ng/mL) berbeda bermakna dengan kontrol (19,5 ng/mL).²⁸ Uji acak terkontrol/*randomized controlled trial* (RCT) pada pasien yang mendapat terapi antimikroba menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D mempercepat konversi apusan sputum dan mempercepat resolusi inflamasi.²⁷ Namun, studi lain menunjukkan pemberian tiga kali vitamin D3 100.000 IU selama 8 bulan tidak menghasilkan penurunan skor keparahan klinis atau kematian.²

Skринing, Pencegahan, dan Pengobatan Defisiensi Vitamin D

Menurut *Endocrine Society Practice Guidelines*, skrining vitamin D melalui pengukuran kadar serum 25(OH)D hanya direkomendasikan pada kelompok berisiko defisiensi vitamin D bukan untuk populasi umum.^{2,5}

Untuk mencegah defisiensi vitamin D, *Institute of Medicine* (IOM) merekomendasikan bahwa bayi seharusnya segera mendapat suplemen harian vitamin D 400 IU selama tahun pertama kehidupan. Individu usia 1-70 tahun sebaiknya mendapat 600 IU vitamin D harian, sedangkan dewasa >70 tahun sebanyak 800 IU/hari. Kadar serum 25(OH)D meningkat 0,6-1 ng/mL untuk setiap 100 IU/hari.^{2,5}

*Endocrine Society*⁵ merekomendasikan bayi

selama tahun pertama kehidupannya harus mendapat suplemen harian vitamin D 400-1000 IU (sampai 2000 IU aman), anak dan dewasa antara 1-18 tahun vitamin D harian 600-1000 IU/hari (sampai 4000 IU aman) dan dewasa >18 tahun 1500-2000 IU/hari (sampai 10.000 IU aman) untuk mencegah defisiensi vitamin D. Individu dengan obesitas, sindrom malabsorpsi, atau yang mengonsumsi obat (glukokortikoid, anti-kejang, AIDS) membutuhkan dosis vitamin D lebih tinggi.

The *Endocrine Society's Practice Guidelines*⁵ merekomendasikan strategi pengobatan untuk pasien dengan defisiensi vitamin D tergantung pada usia dan kondisi medis. Bayi (0-1 tahun) dengan defisiensi vitamin D: vitamin D2/D3 2000 IU/hari atau 50,000 IU/minggu selama 6 minggu diikuti dosis rumatan 400-1000 IU/hari. Anak usia 1-18 tahun: vitamin D2/D3 2000 IU/hari atau vit D2 50,000 IU/minggu selama minimal 6 minggu diikuti dosis rumatan 600-1000 IU/hari. Dewasa dengan defisiensi vitamin D sebaiknya diterapi dengan vitamin D2/D3 6,000 IU/hari atau 50,000 IU/minggu selama 8 minggu diikuti dosis rumatan 1,500-2,000 IU/hari. Sedangkan pada pasien dengan obesitas, sindrom malabsorpsi atau mendapat obat-obat yang dapat mempengaruhi metabolisme vitamin D, memerlukan dosis 2-3 kali lebih tinggi (sedikitnya 6000-10,000 IU/hari) diikuti terapi rumatan 3000-6000 IU/hari.^{2,5}

SIMPULAN

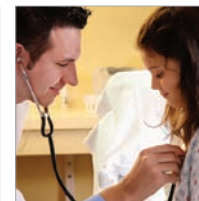
Berbagai penelitian mengaitkan defisiensi vitamin D dengan berbagai penyakit seperti penyakit tulang, infeksi, kardiovaskular, bahkan autoimun. Namun, sejauh ini hanya menunjukkan hubungan asosiasi dan bukan hubungan sebab akibat. Diperlukan studi lebih lanjut untuk memastikan manfaat vitamin D dan dosis yang diperlukan untuk menjaga kesehatan tulang, mencegah, atau mengobati suatu penyakit. Pengukuran status vitamin D hanya bagi individu berisiko dan sampai saat ini belum ada panduan pasti penentuan defisiensi vitamin D.

Tabel 2. Indikasi pengukuran 25(OH)D (kandidat skrining)⁵

Rickets
Osteomalacia
Osteoporosis
Chronic kidney disease
Hepatic failure
Malabsorption syndromes
Cystic fibrosis
Inflammatory bowel disease
Crohn's disease
Bariatric surgery
Radiation enteritis
Hyperparathyroidism
Medications
Antiseizure medications
Glucocorticoids
AIDS medications
Antifungals, e.g. ketoconazole
Cholestyramine
African-American and Hispanic children and adults
Pregnant and lactating women
Older adults with history of falls
Older adults with history of nontraumatic fractures
Obese children and adults (BMI > 30 kg/m2)
Granuloma-forming disorders
Sarcoidosis
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidiomycosis
Berylliosis
Some lymphomas

DAFTAR PUSTAKA:

1. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther dv Endocrinol Metab.* 2013;4:122-8.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013; 5:111-48.
3. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012;32:223-6.
4. Chien KL, Hsu HC, Chen PC, Lin HJ, Su TC, Chen MF, et al. Total 25-hydroxyvitamin D concentration as a predictor for all-cause death and cardiovascular event risk among ethnic chinese adults: A cohort study in a Taiwan community. *PLoS ONE.* 2015;10(3):1-14.



5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
6. Ernawati F, Budiman B. Status vitamin D terkini anak indonesia usia 2,0-12,9 Tahun. *Gizi Indon.* 2015;38(1):73-80.
7. Balasubramanian S, Danalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D deficiency in childhood-A review of current guidelines on diagnosis and management. *Ind Pediat.* 2013;15:669-75.
8. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:491-9.
9. Gallieni M, Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, Olivi L, Brancaccio D. Vitamin D: Physiology and pathophysiology. *Int J Artif Organs.* 2009;32:87-94.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;57:266-81.
11. Holick MF, Mac Laughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, et al. Science photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. 1980; 210:203-5.
12. Martin T, Campbell K. Vitamin D and diabetes. *Diabetes spectr.* 2011;24(2):113-8.
13. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64:1165-8.
14. Lee JY, So TY, Thackray JA. Review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(4):277-91.
15. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2014;6(5):185-202.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40-9.
17. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
18. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer—Ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011;364:1385-7.
19. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1586-91.
20. Reid IR, Bolland MJ. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012;98:609-14.
21. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:1005-15.
22. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347:106-20.
23. Pierrot-Deseilligny C, Rivaud-Pechoux S, Clerson P, de Paz R, Souberbielle JC. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012;5:187-98.
24. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
25. Sørensen IM, Joner G, Jennum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012;61:175-8.
26. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000;43:1093-8.
27. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(38):15449-54. doi:10.1073/pnas.1216789109.
28. Sasidharan PK, Rajeev E, Vijayakumari V. Tuberculosis and vitamin D deficiency. *J Assoc Physicians India.* 2002;50:554-8.